JFHOD





Trithérapies anti-VHC
Modes d'emploi

Denis OUZAN
Institut Arnault Tzanck
Saint Laurent du Var
denis.ouzan@wanadoo.fr

Conflits d'intérêts

- Laboratoires Roche, MSD, BMS, Gilead, Janssen, Bohringer Ingelheim

Déclaré par le Dr Denis OUZAN le 22 Novembre 2011

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES :

- Connaître les résultats, les indications et les effets secondaires des inhibiteurs de protéases.

- Connaître et intégrer le polymorphisme de l’IL28B dans la prédiction de la réponse au traitement antiviral et la stratégie thérapeutique.

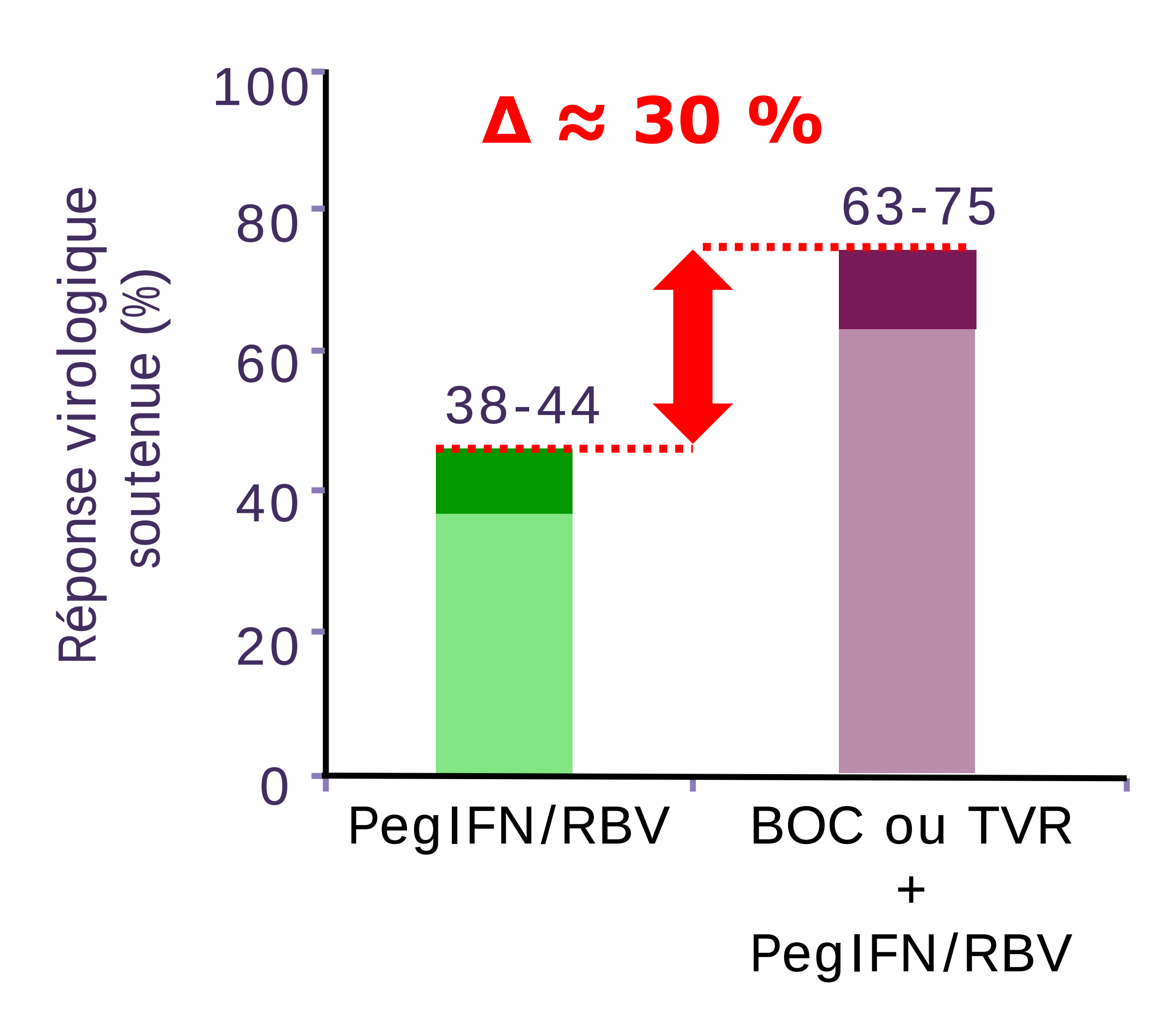
Interféron pégylé et Ribavirine

+

Telaprevir ou Boceprevir

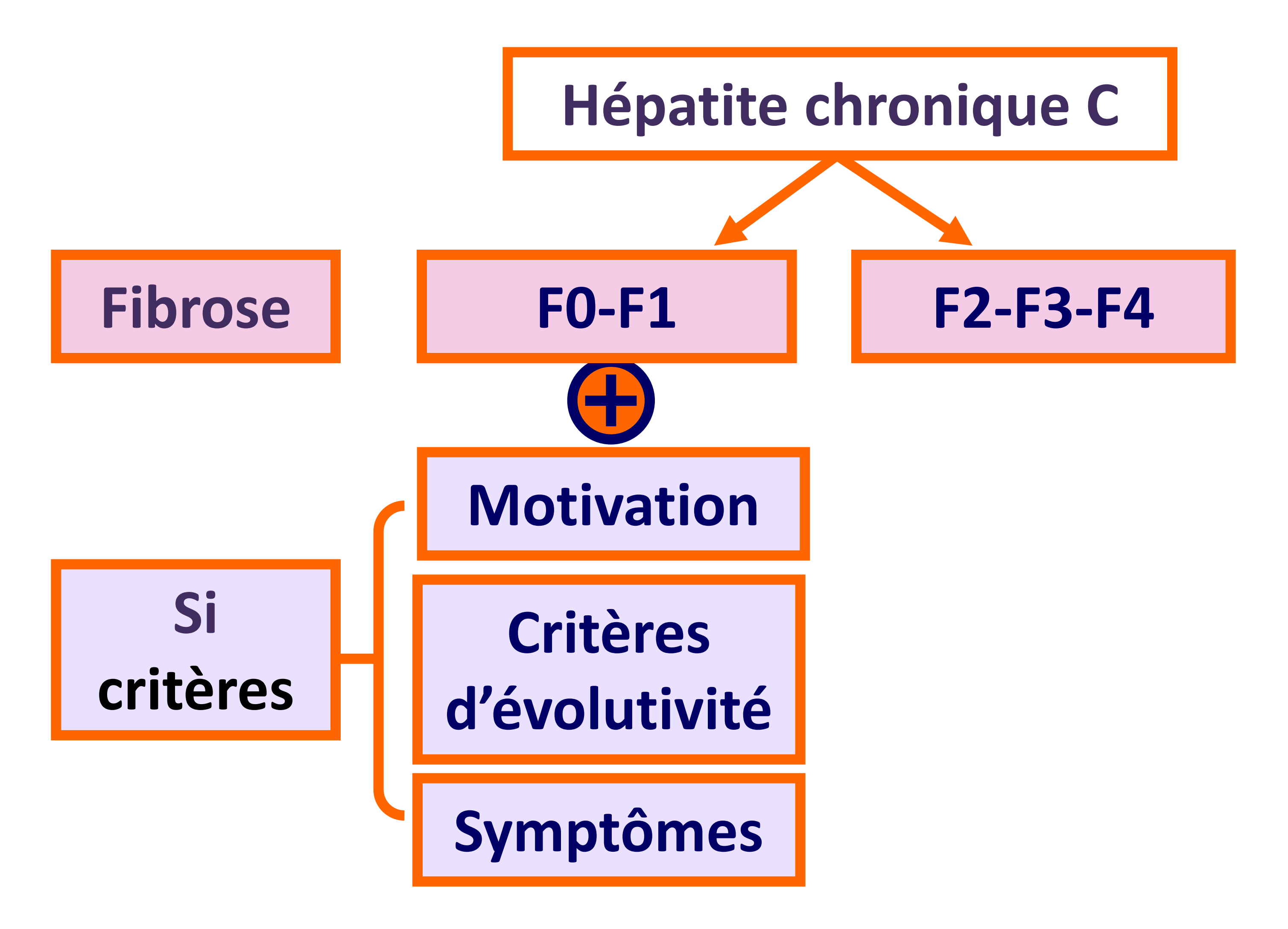
Génotype 1

RVS chez les patients de génotype 1 naïfs traités par bocéprevir ou télaprevir



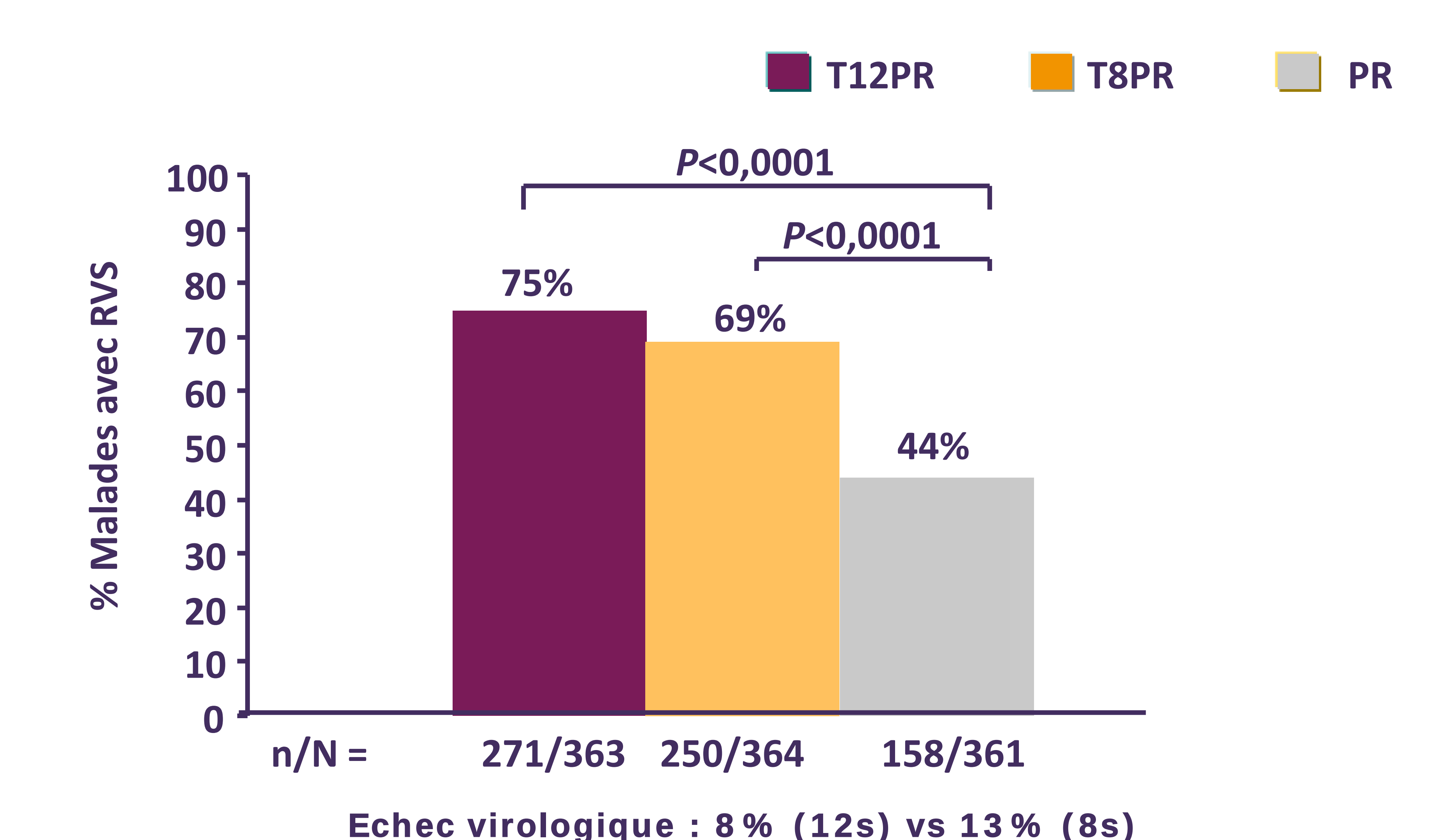
Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206
Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416

QUELS PATIENTS TRAITER ?
Recommandations AFEF 2011



http://www.afef.asso.fr

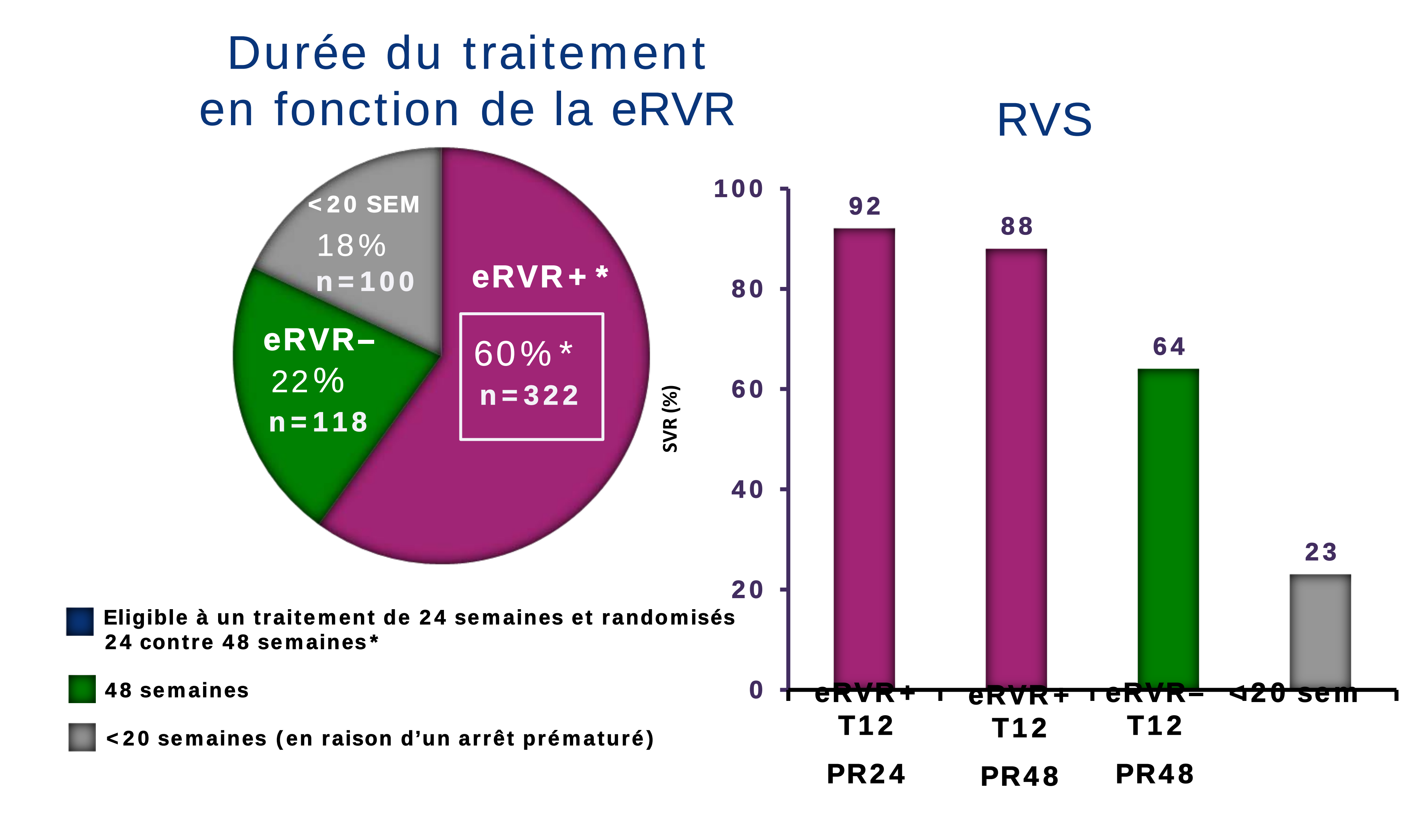
ADVANCE (Telaprevir): RVS
N=1088



Echec virologique : 8 % (12s) vs 13 % (8s)

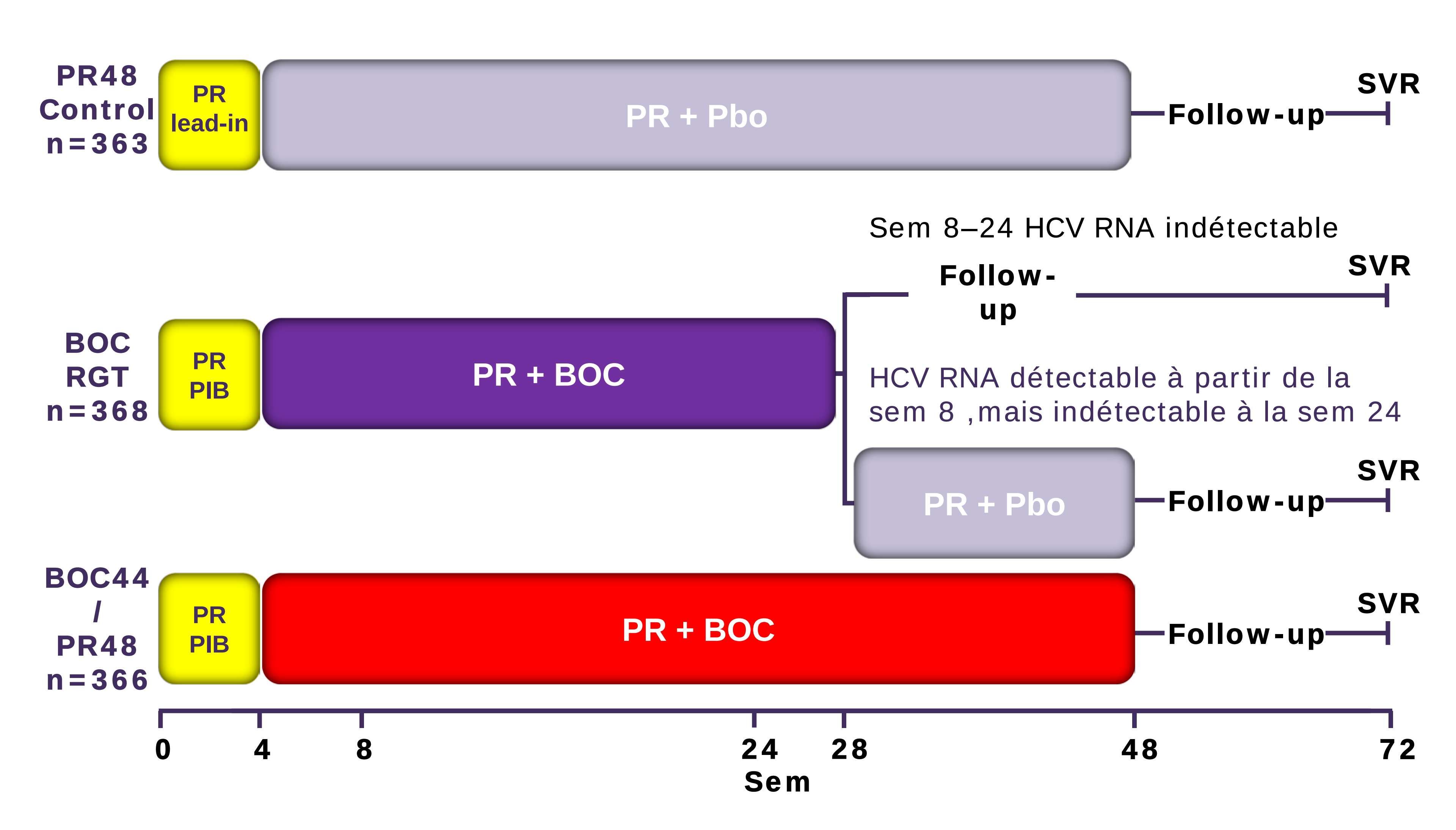
Jacobson IM et al. N Engl J Med. 2011 Jun 23;364(25):2405-16

ILLUMINATE (telaprevir): RVS en fonction de la durée du traitement chez les patients qui ont reçuT12PR (N=540)



Sherman KE, et al. N Engl J Med 2011;365:1014–24

SPRINT-2 (boceprevir): (N=1097)

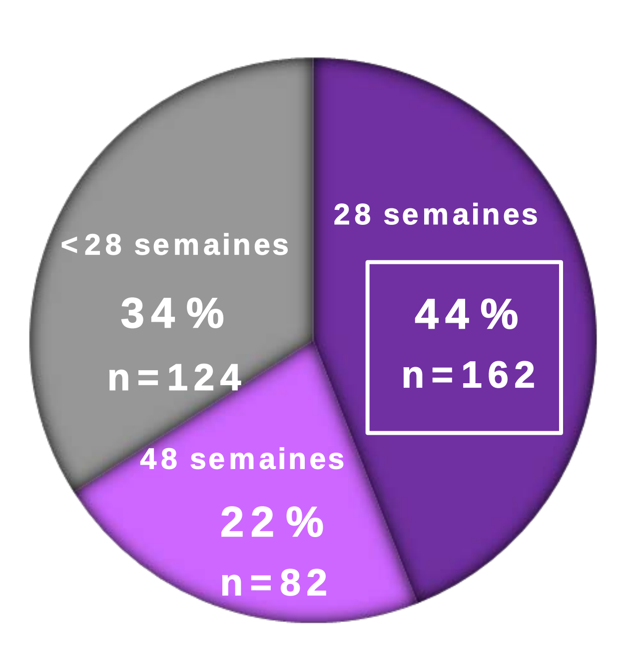


Peg-IFN alfa-2b dose: 1.5 µg/kg/sem
RBV dose: 600–1400 mg/jour
Boc:12 gelules à 200mg/jour

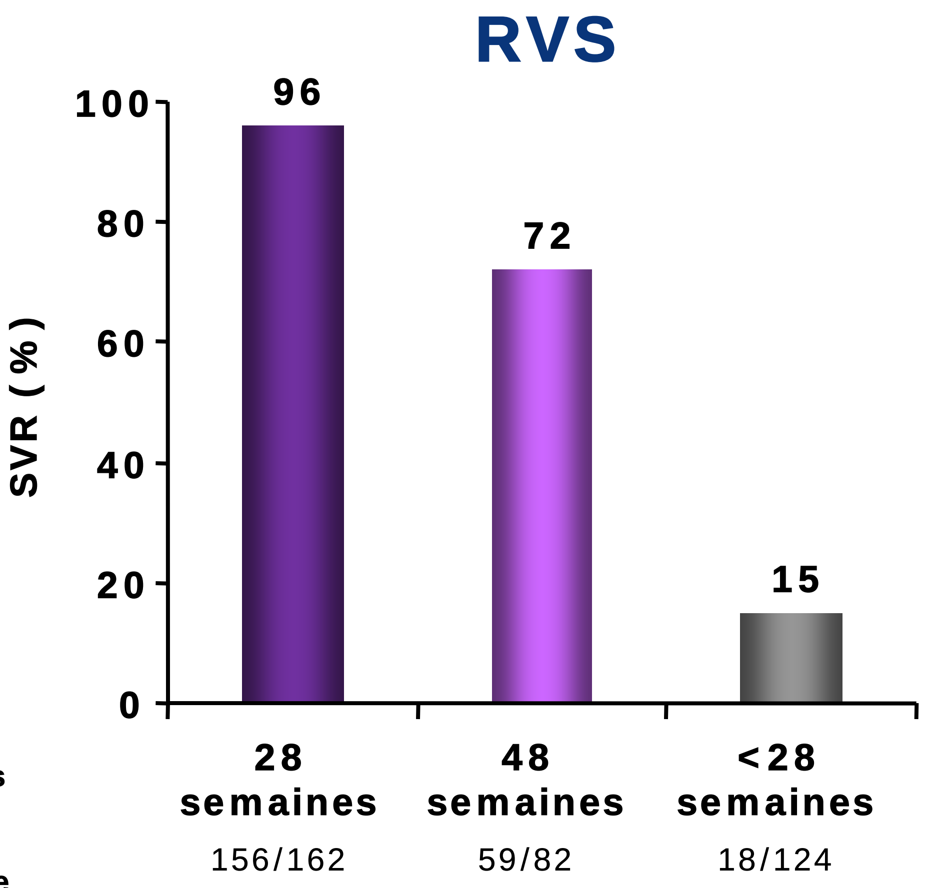
Poordad F, et al. N Engl J Med 2011;364:1195–206

SPRINT-2 : Traitement guidé par la réponse

Durée de traitement



RVS





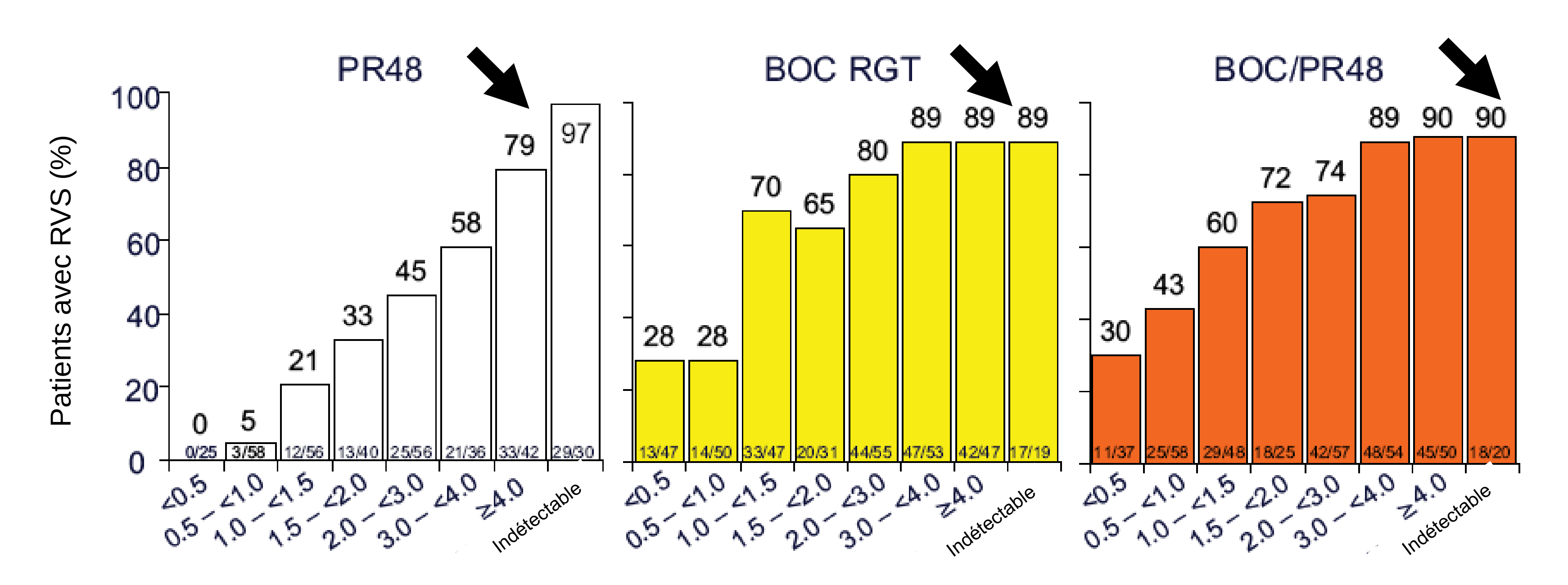
- 28 semaines si ARN VHC indétectable aux semaines 8-24
- 48 semaines si ARN VHC détectable au moins à une reprise entre S8 et S24 mais indétectable à S24
- <28 semaines (Arrêt en raison d'un ARN VHC détectable à S24 ou lié à effets secondaires)

Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011; 364:1195-1206

Phase de bithérapie initiale

- SPRINT-2 : RVS basée sur la réponse rapide à l'interféron

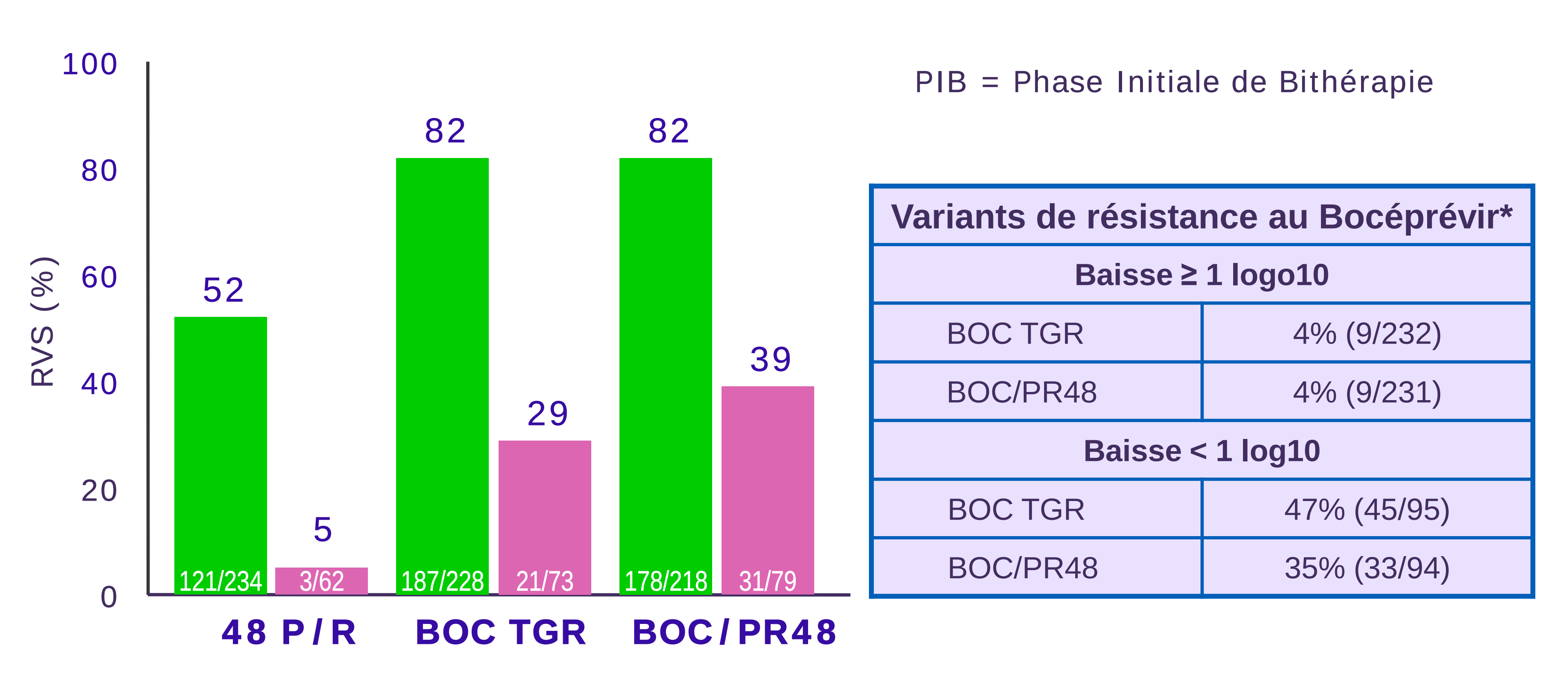
Tous les patients (cohorte 1 et cohorte 2)



Diminution de la charge virale (log_{10}) après 4 semaines dePIB

Vierling JM. et al. EASL 2011. (abstract 481)

RVS chez les patients caucasiens selon les réponses à S4 de la PIB



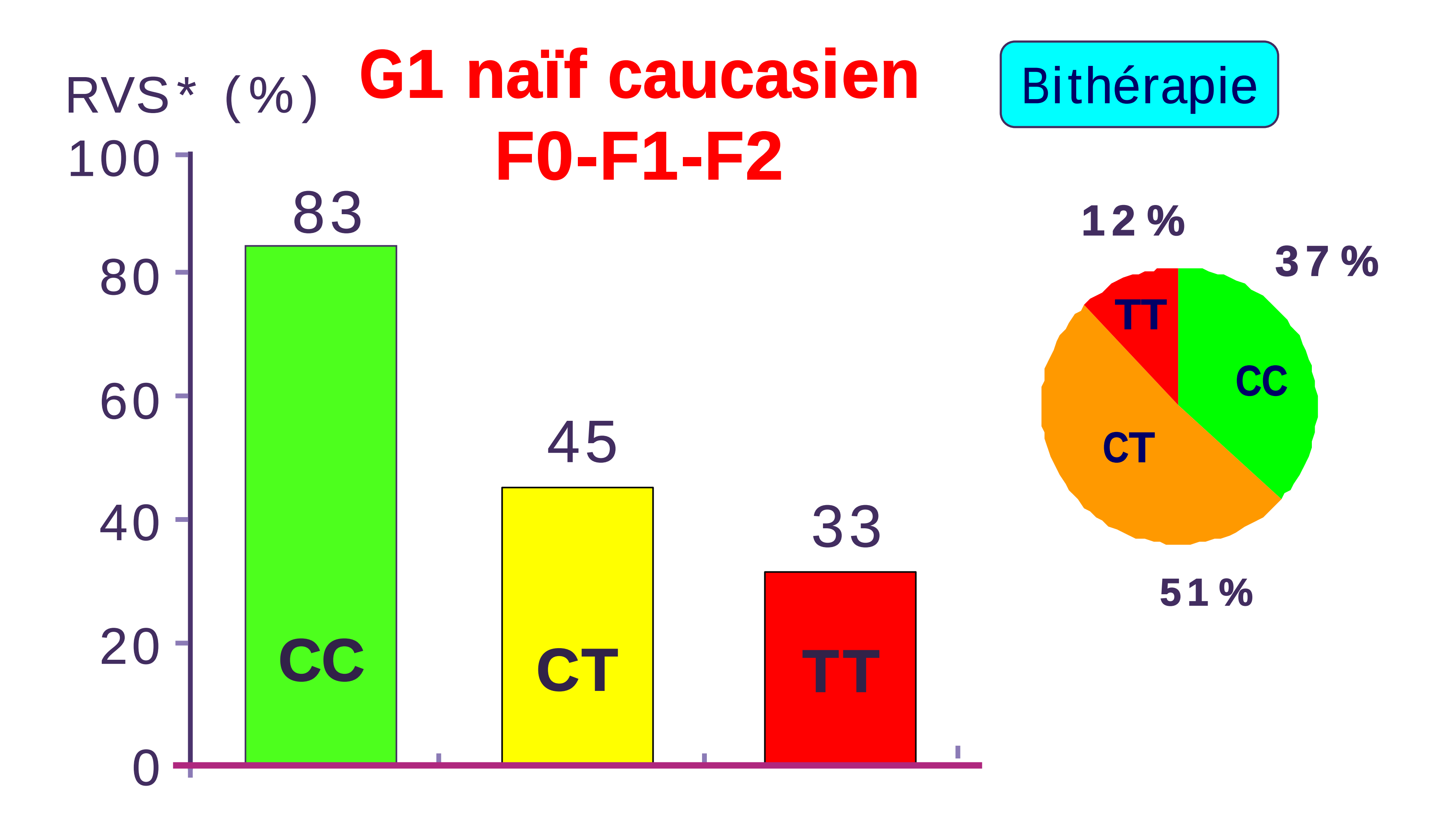
Variants de résistance au Bocéprévir*	
Baisse ≥ 1 logo10	
BOC TGR	4% (9/232)
BOC/PR48	4% (9/231)
Baisse < 1 log10	
BOC TGR	47% (45/95)
BOC/PR48	35% (33/94)

Baisse ≥1 log10 de l'ARN-VHC par rapport à J0

Baisse <1 log10 de l'ARN-VHC par rapport à J0

Poordad F et al, *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.

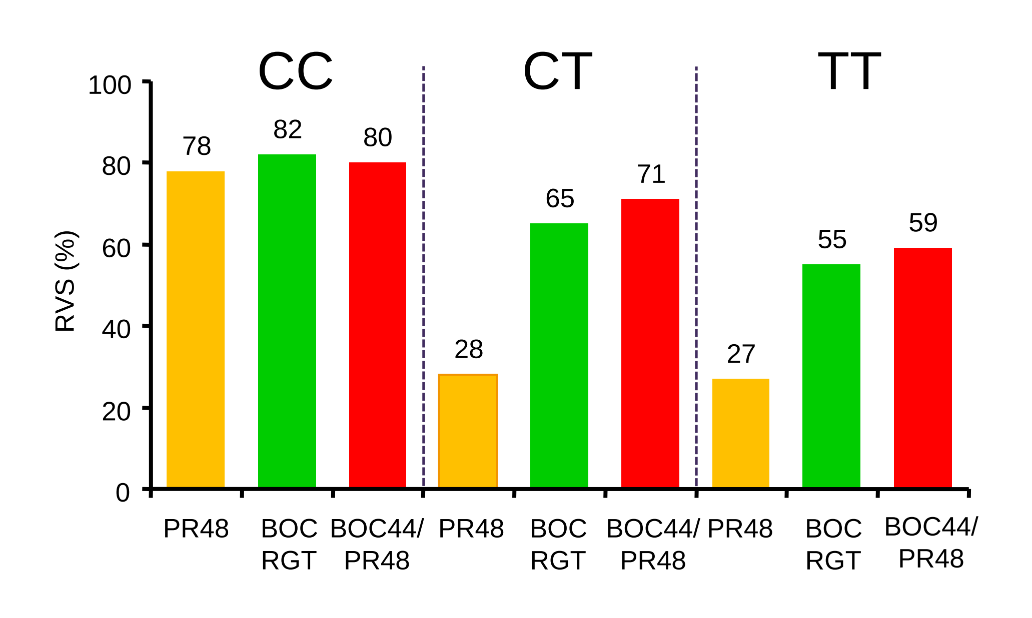
Réponse virologique soutenue en fonction de l'IL28B – Fibrose F0-2



Thompson AJ, et al. Gastroenterology 2010;139:120-9

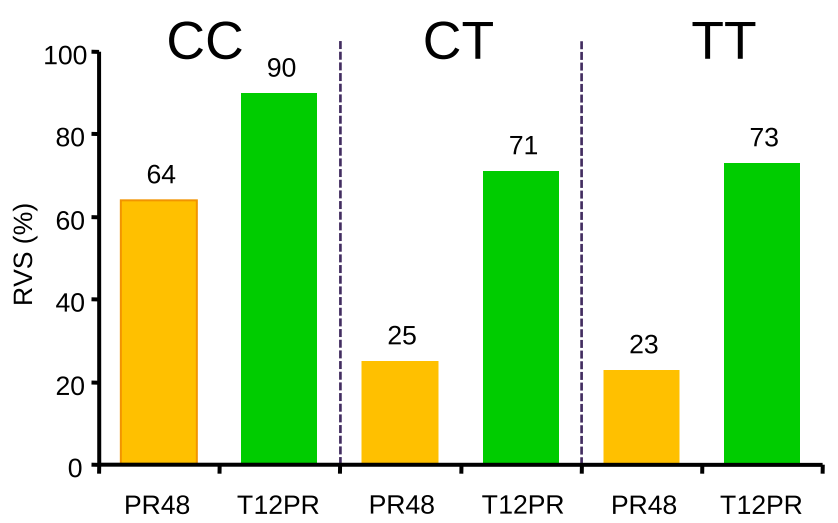
La trithérapie résout-elle les risques d'échec liés aux facteurs de mauvaise réponse à la bithérapie ?

SPRINT-2 Bocéprévir



Zeuzem F, et al.

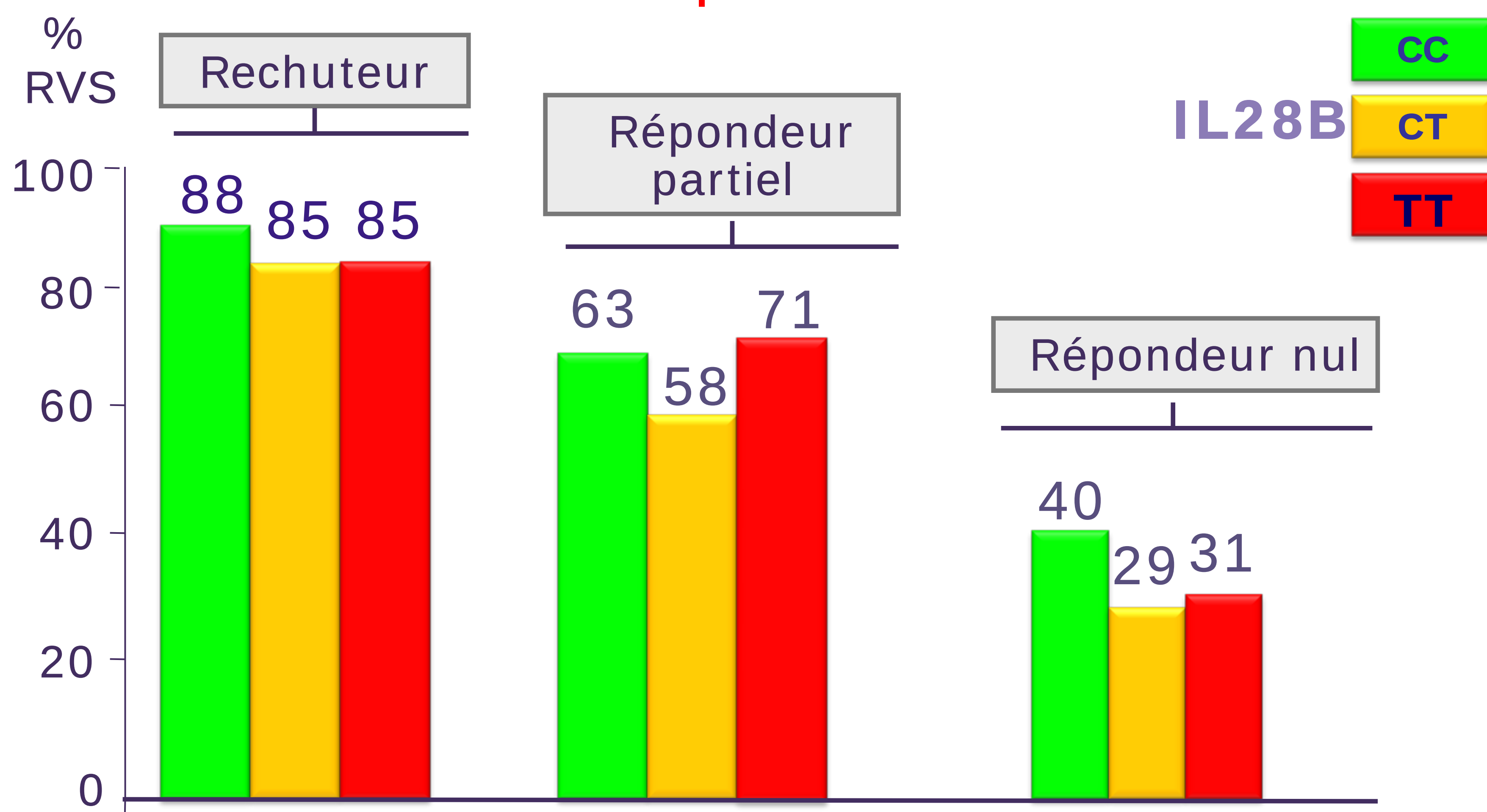
ADVANCE Télaprévir



Jacobson IM, et al.

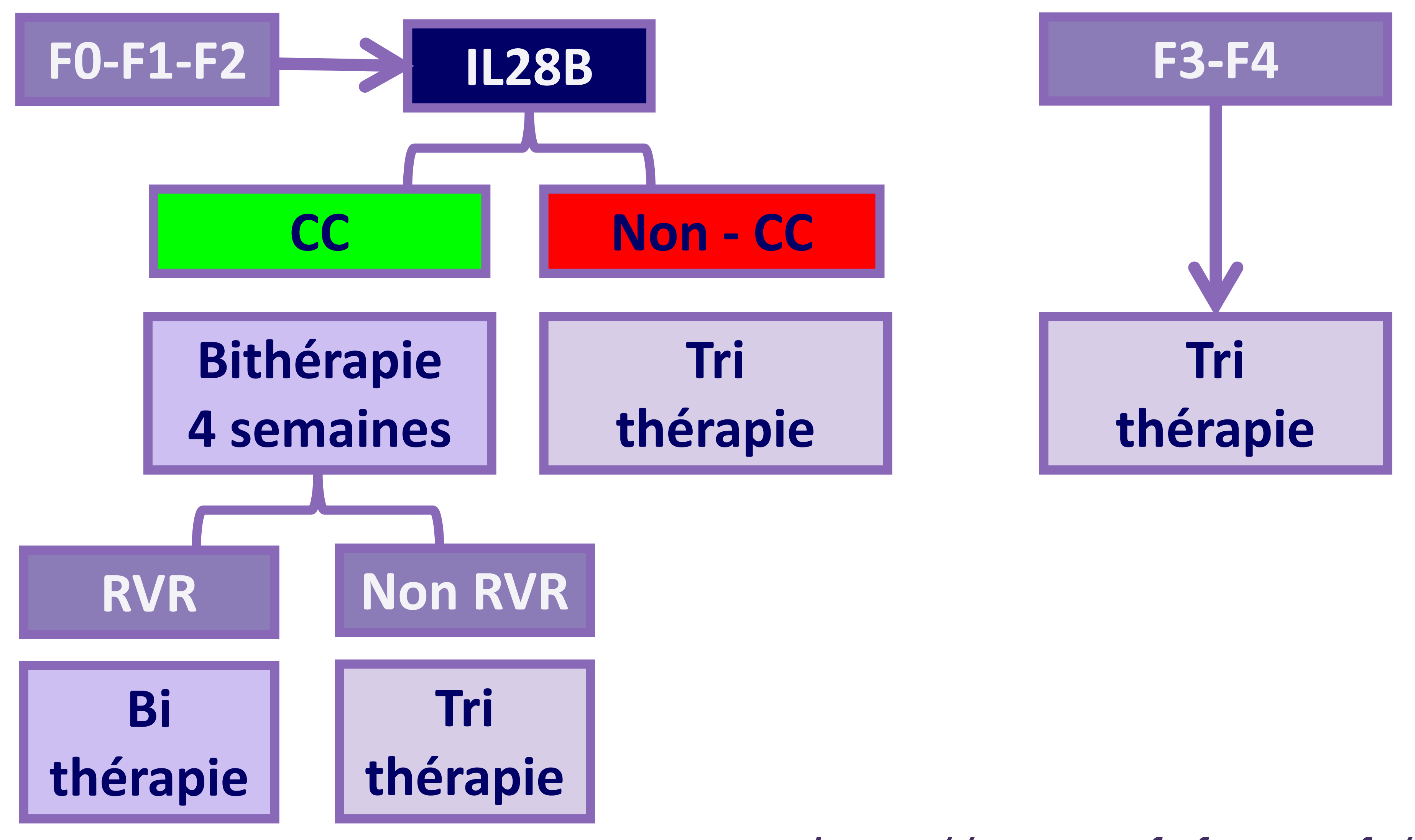
Zeuzem F et al. abstract 12 EASL 2011.
Jacobson IM, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16.

Télaprevir chez les malades G1 en échec Etude REALIZE



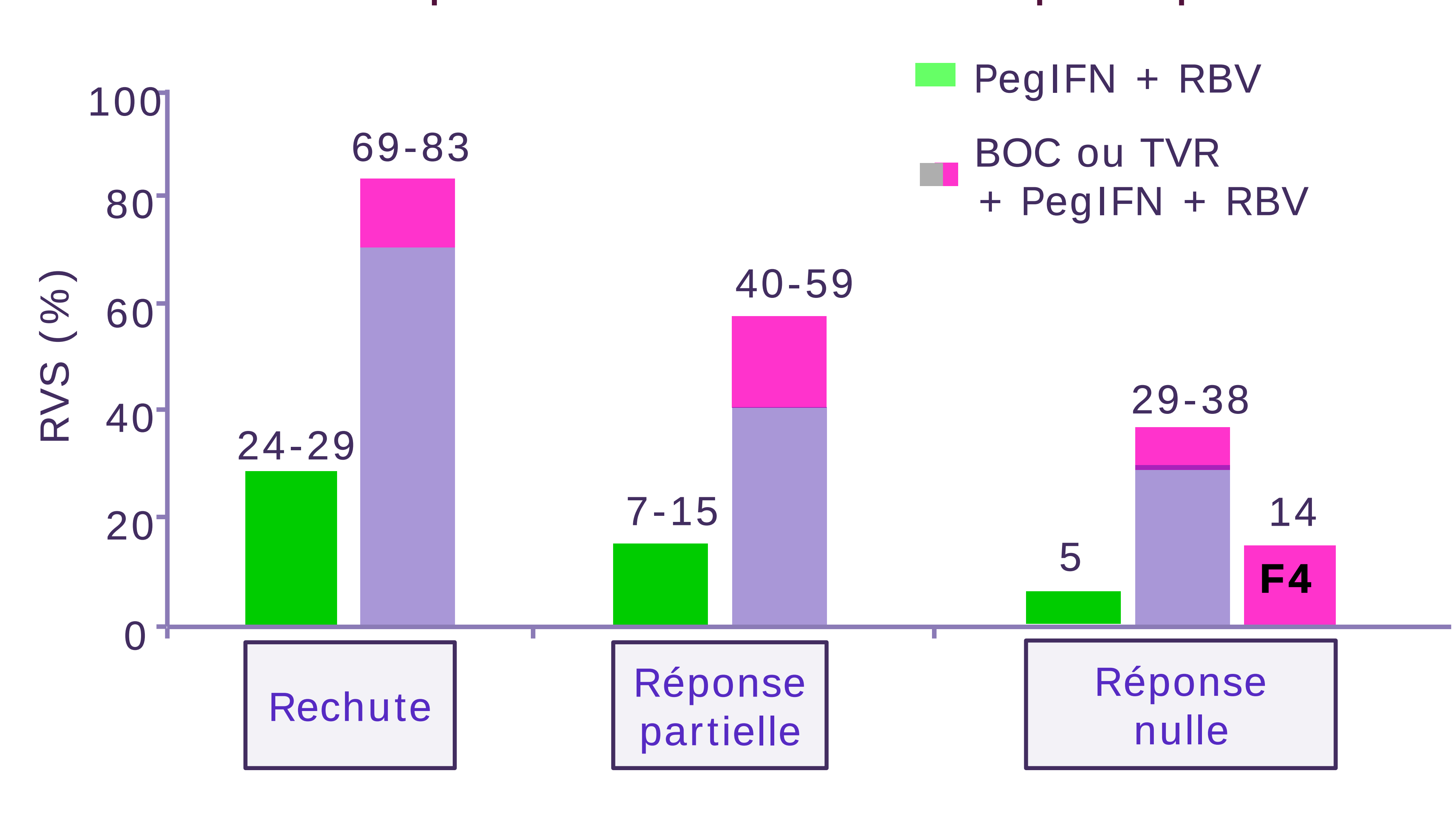
Pol S, et al. J Hepatol 2011;54(Suppl. 1):S6

Recommandations AFEF 2011
Patient G1 naïf



http://www.afef.asso.fr/

RVS obtenue par le bocéprevir et le télaprevir chez les patients en échec thérapeutique



Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217
Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428
Vierling JM, et al. AASLD 2011. Abstract 931

Effets secondaires

Télaprévir

Anémie x 2 (32% vs 15%)

Rash (55% vs 33%)
Sévère 5% à 10%

Prurit anal (26% vs 6%)

McHutchison J et al, N Engl J Med 2009; 360 : 1827-38
Hezode C et al . N Engl J Med 2009; 360: 1839-1850.
Jacobson IM et al. N Engl J Med 2011; 364: 2405-16.
Zeuzem S, et al. N Engl J Med 2011;364:2417–28.

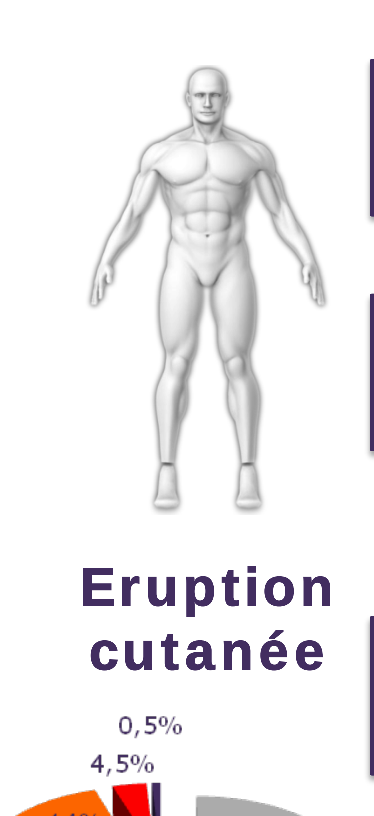
Bocéprévir

Anémie x 2 (50% vs 25%)

Dysgueusie (45% vs 18%)

Kwo P et al. Lancet 2010; 376: 705-716.
Poordad F. N Engl J Med. 2011; 364:1195-1206.
Bacon BR., et al. N Engl J Med 2011; 364:1207-1217..

Eruptions cutanée et télaprevir



Légère

Dermatite eczématiforme
Localisée ±Prurit



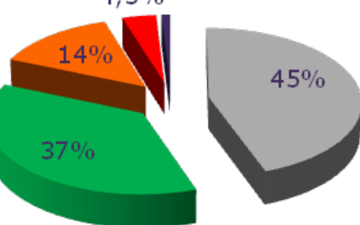
Modérée



<50% surface corporelle

Pas d'interruption du traitement.

Eruption cutanée



Sévère

Arrêt immédiat du télaprévir.
Si persistance , arrêt de la ribavirine .

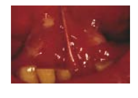


SCARs

En cas de suspicion de (DRESS ou Stevens-Johnson),

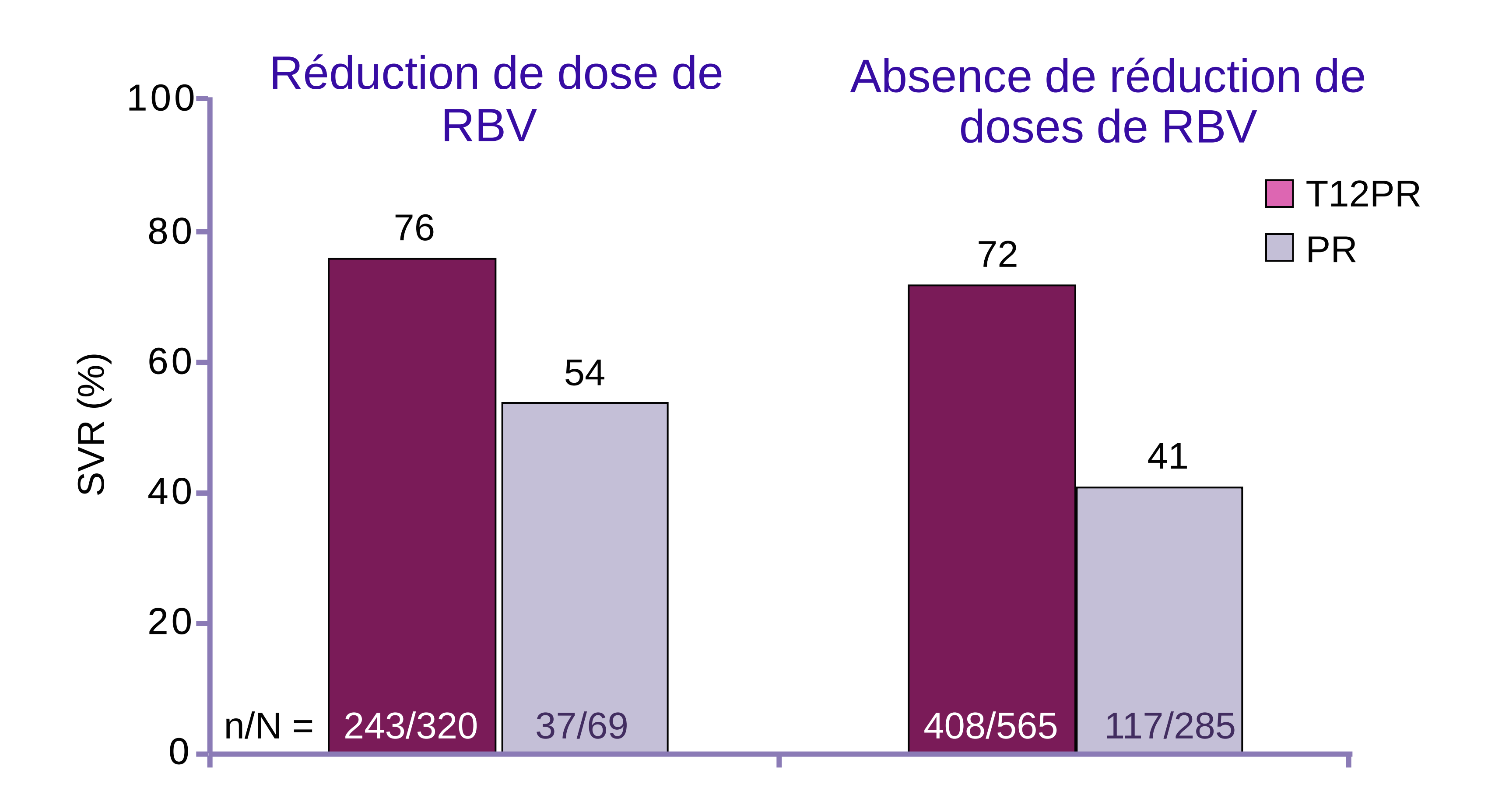


arrêt immédiat de tous les traitements.



SCAR= Severe Cutaneous Adverse Reaction

Telaprevir et anémie: RVS en fonction de la réduction de doses de RBV dans les essais ADVANCE et ILLUMINATE



Poordad F, et al. DDW 2011. Abstract 626.

Interactions médicamenteuses

CYP 3A4/5

- Arrêt des médicaments à interaction
- Pendant le traitement : information sur les médicaments contre-indiqués

- Se référer à la rubrique des sites

www.drugs.com/drug-interactions

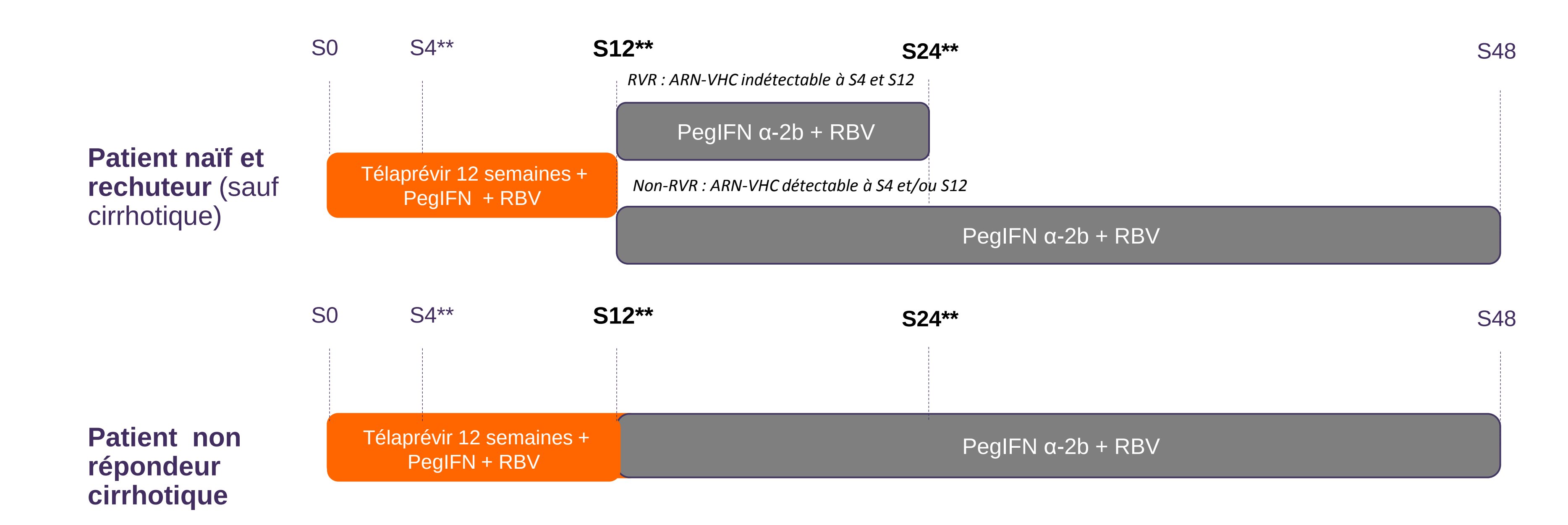
www.hep-druginteractions.org

www.Pharmacoclin.ch

Médicaments contre-indiqués

INDICATION DU MÉDICAMENT	NOM DE LA SUBSTANCE ACTIVE	NOM COMMERCIAUX
Alphabloquants	alfuzosine	Xatral®, Urion®
Antiarythmiques	amiodarone, flécaïnide, propafénone, quinidine,	Cordarone® Flécaïne®, Rythmol® Quinimax®
Dérivés de l'ergot de Seigle	dihydroergotamine, méthylergonovine	Diergospray®, Ikaran®, Séglor®,Tamik® Gynergène caféiné®,Méthergin®
Agent de motilité gastro-intestinale	cisapride	Prepulsid®
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Simvastatine Atorvastatine	Zocor®, Lodalès®, Inegy® Tahor®
Neuroleptiques	Pimozide	Orap®
Inhibiteurs de la PDE-5	sildénafil	Revatio®, Viagra®
Antimycobactériens	rifampicine	Rifadine®, Rimactan®, Rifater®
Produits à base de plantes	millepertuis	Mildac® (attention à la phytothérapie)
Antiépileptiques	carbamazépine, phénobarbital,phénytoïne	Tegretol®, Aparoxal®, Di-Hydan®

Schémas thérapeutiques AMM : Télaprévir

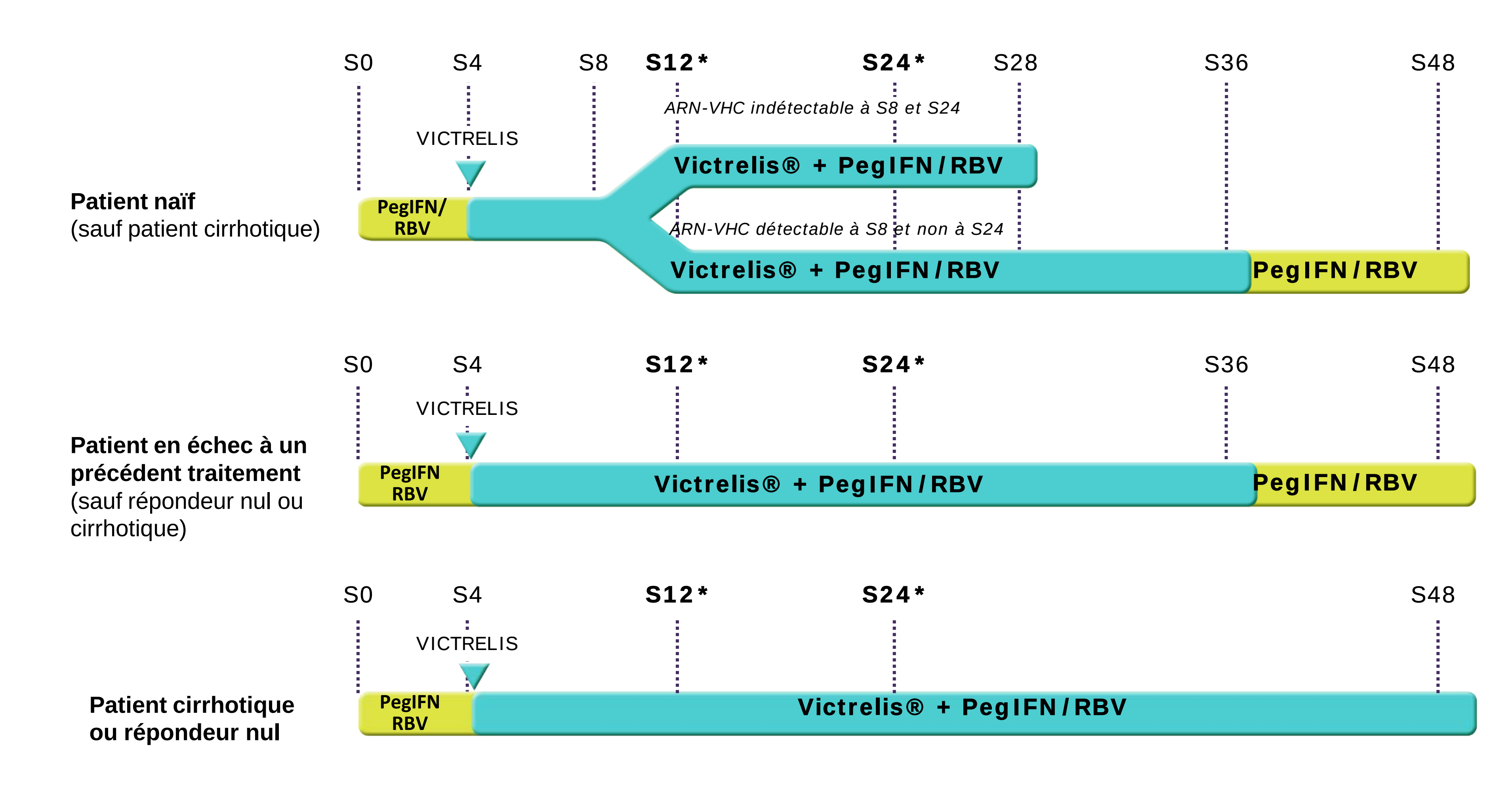


**** Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC)**

Si ARN-VHC ≥ 1000 UI/ml à S4 et S12

Si ARN-VHC détectable à S24

Schémas thérapeutiques AMM : Bocéprévir

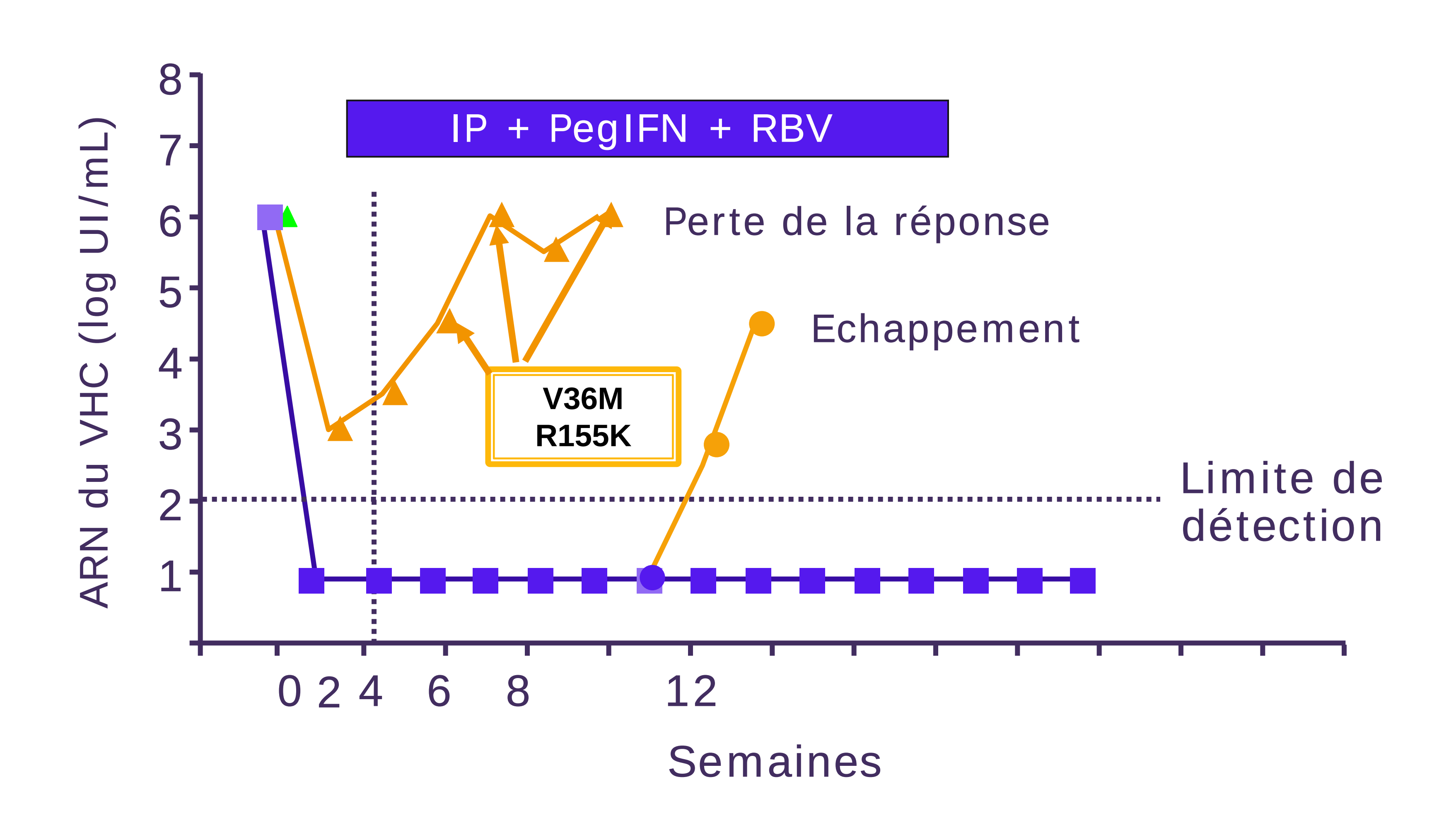


- **Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC**
  Si ARN-VHC ≥ 100 UI/ml à S12
  Si ARN-VHC détectable à S24

Monitorage virologique
PCR sensible (< 15 UI/ml)

S0	Charge virale de départ
S2	Prédiction réponse
S4	Prédiction réponse – Réévaluation trithérapie-TGR
S8	Prédiction réponse –TGR
S12	Prédiction réponse – Règle d'arrêt
S16	Suivi arrêt TPV
S24	Règle d'arrêt si ARN détectable
S 72	Guérison si ARN non détectable

Traitement de l'hépatite chronique C : émergence de résistance



Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC

Telaprevir

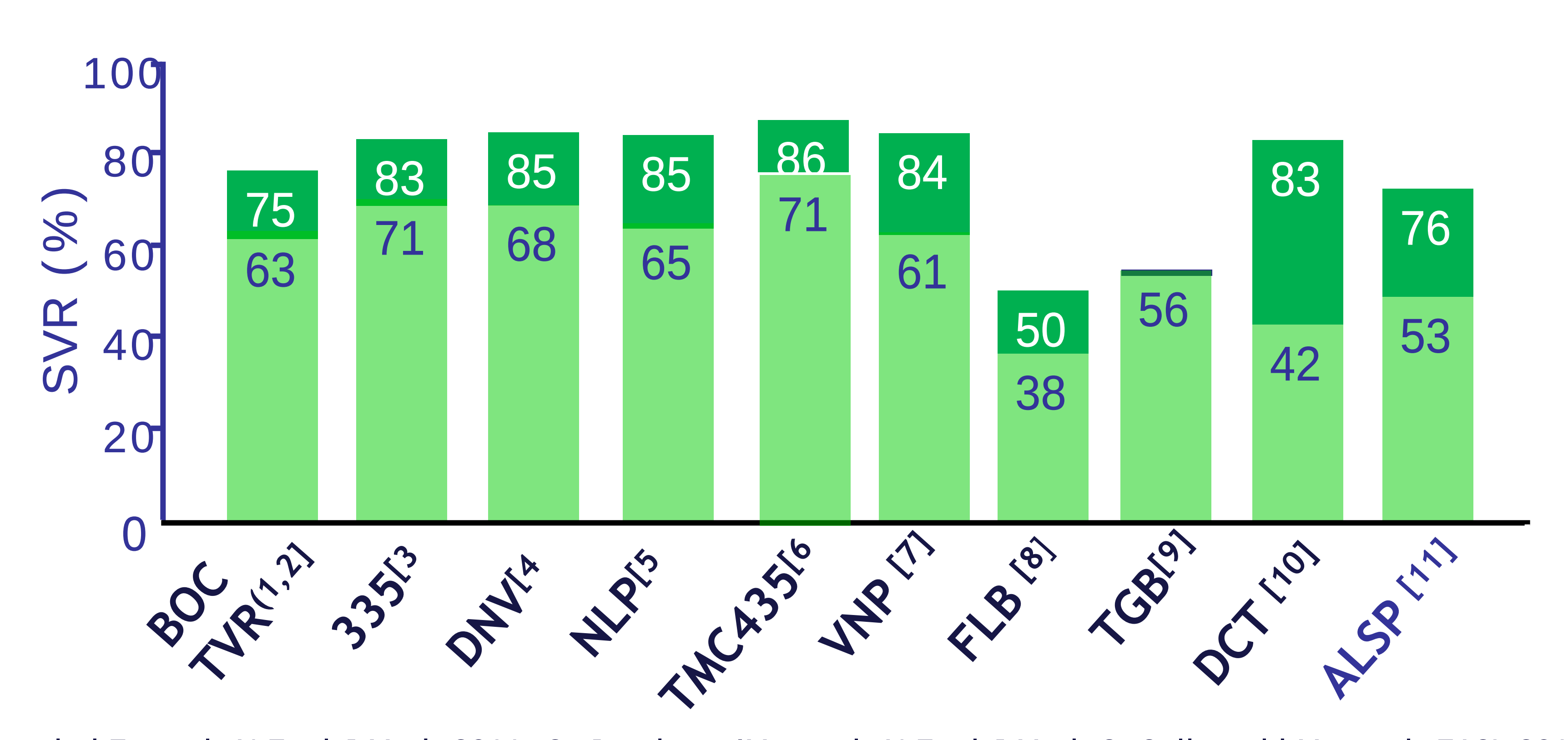
- Si ARN-VHC ≥ 1000 UI/ml à S4 et S12
- ARN-VHC détectable à S24

Boceprevir

- Si ARN-VHC ≥ 100 UI/ml à S12
- ARN-VHC détectable à S24

Nouveaux antiviraux à action directe (AAD) chez les malades de génotype1naïfs

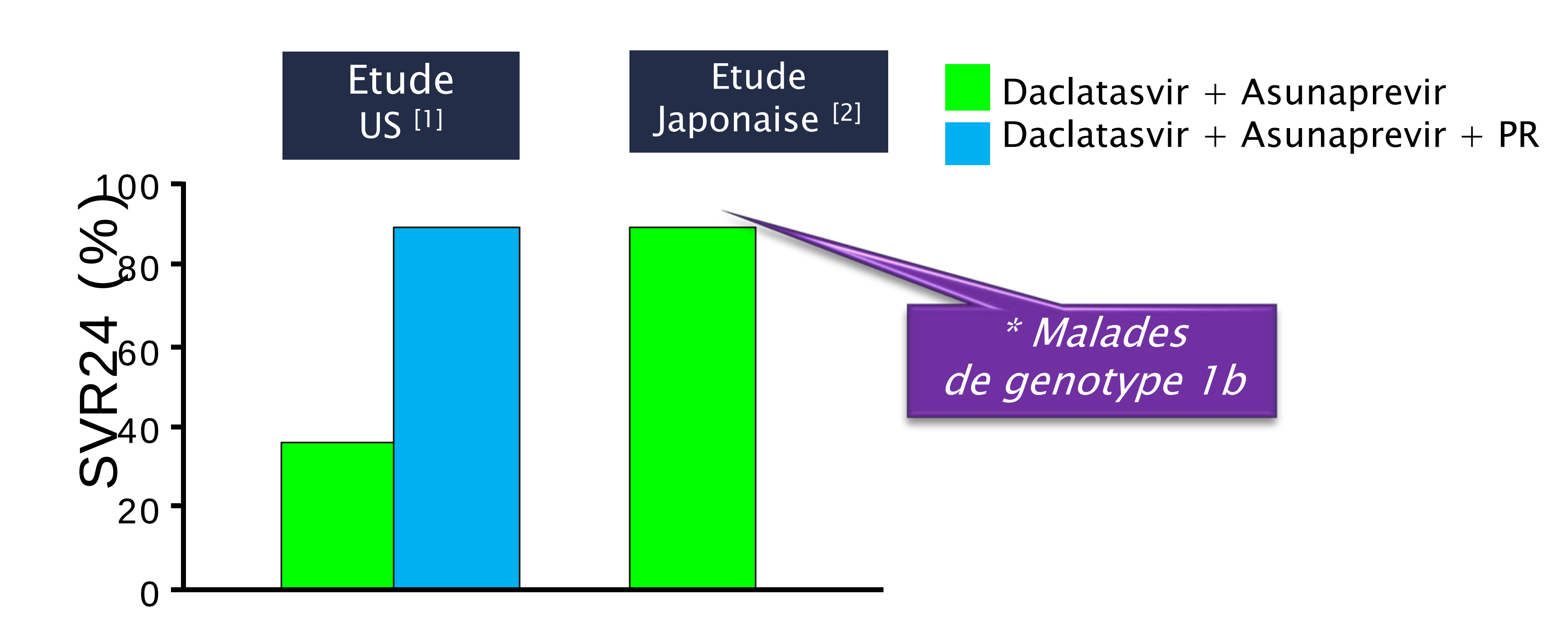
Etudes de phase II : Antiviraux directs + PegIFN +RBV



1. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011. 2. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 3. Sulkowski M, et al. EASL 2011. Abstract 60. 4. Terrault N, et al. AASLD 2011. Abstract 79. 5. Vierling JM, et al. AASLD 2011. Abstract LB-17. 6. Fried M, et al. AASLD 2011. Abstract LB-5. 7. Manns MP, et al. AASLD 2010. Abstract 82. 8. Jacobson I, et al. EASL 2010. Abstract 2088. 9. Lawitz E, et al. EASL 2011. Abstract 445. 10. Pol S. ICAAC 2011. Abstract HI-376. 11. Flisiak R, et al. EASL 2011. Abstract 4.

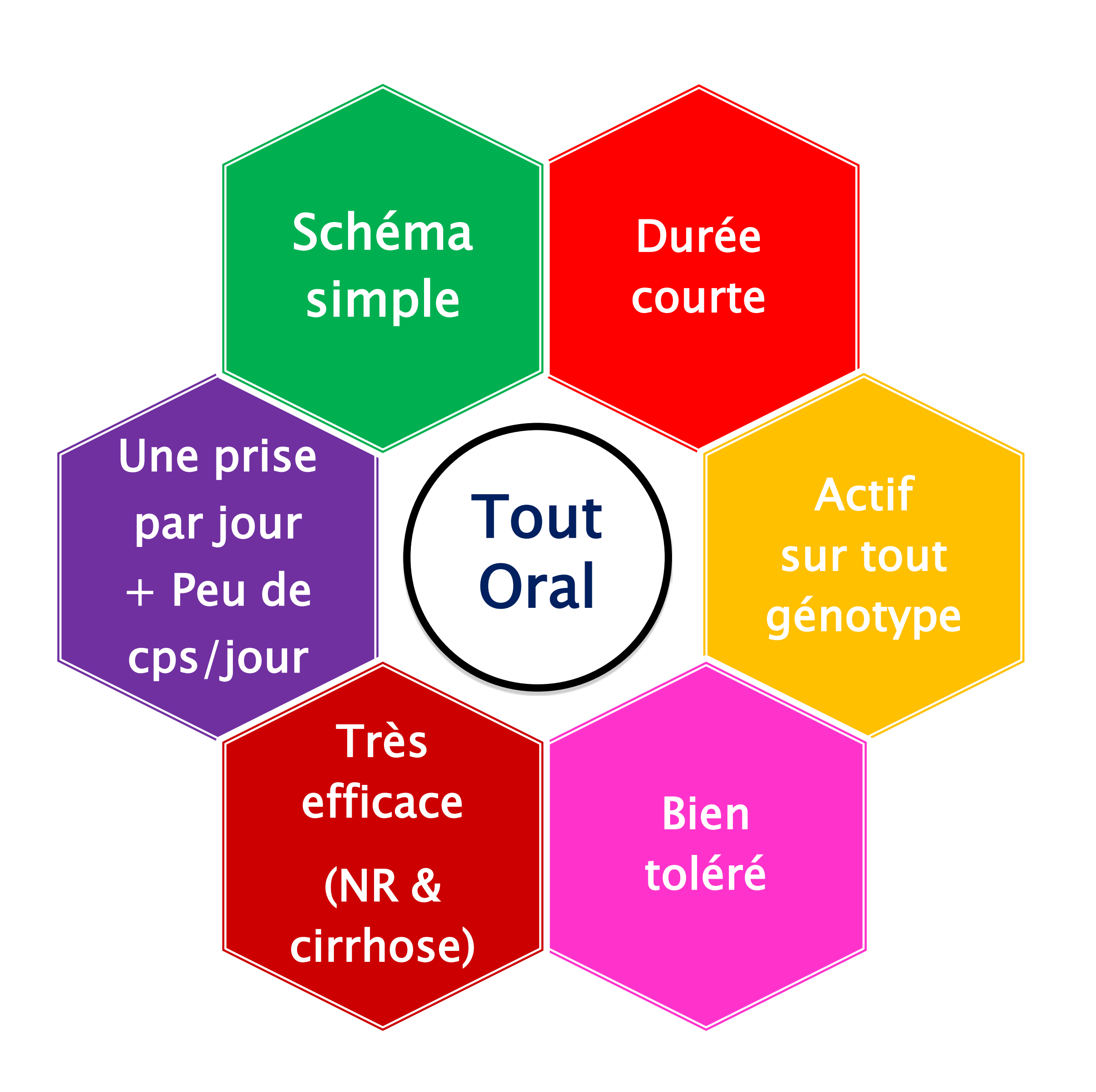
Quadrithérapie chez les patients en échec (réponse nulle)

- Daclatasvir (inhibiteur de NS5A) + asunaprevir (inhibiteur de NS3) ± pegIFN/RBV pendant 24 semaines



1. Lok A, et al. NEJM 2012.
2. Chayama K, et al. Hepatology 2011.

Quel traitement pour le futur ?



POINTS FORTS

1. Les antiprotéases (telaprevir, boceprevir) sont réservées aux malades de génotype 1.
2. La détermination de l'IL28B chez les malades naïfs, à fibrose F0-F2 définit un sous groupe (CC) chez lequel une bithérapie est suffisante.
3. En dehors de ce cas particulier, la trithérapie est le nouveau traitement de référence de l'hépatite chronique virale C génotype 1.
4. Une réponse virologique rapide et étendue (44 à 63% des cas) permet, en l'absence de cirrhose de raccourcir la durée du traitement
5. La trithérapie génère des effets secondaires supplémentaires (anémie, dysgueusie, éruption cutanée),